

-- English Translation --

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number :

2001-213796

(43) Date of publication of application : 07.08.2001

---

(51) Int.Cl.

A61K 35/78  
A23L 1/30  
A61K 35/84  
A61P 3/10

---

(21) Application number : 2000-018771

(71) Applicant : TOKIWA YAKUHIN KOGYO KK

(22) Date of filing : 27.01.2000

(72) Inventor : SHIMIZU YOSHIO

MATSUMOTO SATOSHI

---

(54) PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC MEDICAL AND FOR NON-INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS (NIDDM) AND HEALTH FOOD CONTAINING EXTRACT MIXTURE OF MULBERRY LEAVES AND AGARICUS.

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a prophylactic and therapeutic medical composition for NIDDM which can be safely taken with less side effects while taking daily meals, and an equally effective health food.

SOLUTION: Components containing a mixture of an extract obtained from mulberry leaves and an extract from agaricus are allowed to be contained as effective components.

---

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 08.12.2006

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's

[decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

**[Claim(s)]**

[Claim 1] The object for prevention of non-insulin dependent diabetes mellitus or the physic constituent for a therapy which contains the leaf extract of a mulberry, and the mixture of an agaricus extract as an active principle.

[Claim 2] The physic constituent according to claim 1 the range of whose compounding ratio of the leaf extract of a mulberry and an agaricus extract is 1:300-300:1 (weight ratio).

[Claim 3] The object for prevention of the non-insulin dependent diabetes mellitus which contains the leaf extract of a mulberry, and the mixture of an agaricus extract as an active principle, or health food for a therapy.

[Claim 4] Health food according to claim 3 the range of whose compounding ratio of the leaf extract of a mulberry and an agaricus extract is 1:300-300:1 (weight ratio).

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

[Field of the Invention] This invention relates to the physic constituent and health food prevention of the non-insulin dependent diabetes mellitus (it is called "NIDDM" below insulinnon-independent diabetes mellitus:) containing the leaf extract of a mulberry which can be taken in easily every day, and the mixture of the extract of agaricus, and for a therapy, taking an everyday meal.

**[0002]**

[Description of the Prior Art] If reserves who according to the investigation of a "diabetes-mellitus research-study enterprise" conducted at the Ministry of Health and Welfare in 1994 are suspected to be diabetes mellitus even if the diabetic in our country amounts to 6 million people and it is not undergoing the therapy, such as a man of a "boundary mold" and potential diabetes mellitus, are included, it is said that it amounts to 10 million - 12 million people. Especially NIDDM occupies 90% or more of diabetes mellitus. A hyperglycemia condition is discovered henceforth [ middle age ], a hyperglycemia condition will continue for many years in many cases, and, generally a meal and the kinesitherapy will serve as a foundation of a therapy. Therefore, prevention and a remedy of NIDDM which can be taken in though an everyday meal is taken are desired.

[0003] Moreover, in our country, a little more than 40 percent of the patient under diabetes-mellitus therapy has received administration of an oral hypoglycemic agent. However, if many side effects, such as a hematopoietic organ failure, an impaired liver function, and digestive trouble, are reported and these oral hypoglycemic agents (especially a sulfonyl urea agent <SU agent>, a pig ANAIDO agent, sulfanilamide) etc. have no directions of a medical practitioner, recipe is difficult for the present condition. Therefore, when long-term recipe is taken into consideration, it looks forward to prevention and the remedy of NIDDM safe also from the field of a side effect, and cheap.

**[0004]**

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is to offer the health food which can take in easily and has the physic constituent or the same effectiveness NIDDM prevention safe also from the field of a side effect, and for a therapy, though an everyday meal is taken.

**[0005]**

[Means for Solving the Problem] Agaricus (*Agaricus blazei*) is the mushroom of the department Agaricus of the agaric extracted in Brazil and the State PIEDATE city suburbs of Sao Paulo. In recent years, an anticancer operation (antitumor activity) of this agaricus attracts attention from the cancer researcher of the West and Japan, and it is shown clearly that it has an anticancer operation through activation of an immune system by polysaccharide, such as beta-D-glucan which is a component. Moreover, it is also known that this agaricus has a hypoglycemic action also to diabetes mellitus.

[0006] On the other hand, a mulberry is the vegetation belonging to Moraceae. The leaf (*Morus alba L.*) of this mulberry contains metals, such as amino acid, such as saccharides, such as cane sugar, fruit sugar, and grape sugar, an aspartic acid, and glutamic acid, various vitamins, and zinc. Moreover, it has a hypoglycemic action, it is known that there is effectiveness which prevents diabetes mellitus, and the

leaf of a mulberry is used as Chinese orthodox medicine from ancient times.

[0007] This time, by mixing the leaf extract and agaricus extract of a mulberry, also unexpectedly the synergistic effect is done so, and this invention persons came to complete a header and this invention for acting more effectively to diabetes mellitus rather than using it independently, respectively.

[0008] That is, this invention offers the physic constituent for NIDDM prevention and a therapy which contains the leaf extract and agaricus extract of a mulberry as an active principle.

[0009] Moreover, this invention offers the health food which comes to contain the mixture of the leaf extract of a mulberry, and an agaricus extract.

[0010]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, the physic constituent and health food of this invention are explained.

[0011] The physic constituent and health food of this invention contain the mixture of the leaf extract of a mulberry, and an agaricus extract as an active principle.

[0012] In an ebullition water bath (95-100 degrees C), the leaf (henceforth the leaf "the Hara crude drug" of a mulberry) of the mulberry which carried out after [ desiccation ] disintegration is heated for 5 - 20 minutes, and, subsequently, the leaf extract of a mulberry filters it in a hot water bath (60-80 degrees C) for 2 - 10 minutes, and condenses filtrate. By request, concentration extractives can also be freeze-dried further. On the other hand, by the same preparation approach as the leaf extract of the above-mentioned mulberry, an agaricus extract can also leave the agaricus (henceforth agaricus "the Hara crude drug") which carried out after [ desiccation ] disintegration, and can be obtained at the same extract process. In addition, after the mixture of the leaf extract of these mulberries and an agaricus extract mixes the leaf "the Hara crude drug" and agaricus "the Hara crude drug" of a mulberry, it can also be prepared according to the above-mentioned process.

[0013] The leaf extract and agaricus extract of a mulberry which were obtained above can be mixed by the desired ratio, and mixture can be obtained. a compounding ratio -- the viewpoint of the synergistic effect -- a weight ratio -- agaricus extract: -- the range of leaf extract =1:300-300:1 of a mulberry is desirable.

[0014] this mixture -- tablet-izing and granulation -- or it can liquids-and-solutions-ize and can consider as a tablet separate-packaging article, a granulation separate-packaging article, or liquids and solutions. On the occasion of the above-mentioned pharmaceutical-preparation-izing, in for example, tablet-izing and granulation, idiomatic excipients, such as a lactose, a dextrin, starch, and a cellulose, can be used by request, and idiomatic additives, such as a stabilizer and a preservative, can be used by request by liquids-and-solutions-ization. As an exception method, a suitable bottle (glass, a can, and moisture-proof fiber papers) can also be filled up.

[0015] The range of the total quantity of the leaf extract of the mulberry blended with the physic constituent of this invention and an agaricus extract is 30-3000mg per 1-time dose.

[0016] Moreover, when the total quantity of the leaf extract of the mulberry per one lock and an agaricus extract is the tablet which is 10-250mg, as for the physic constituent of this invention, it is desirable to take 3 - 6 lock / time to daytime, the ter die of supper, and time before a meal in the morning. Moreover, when the total quantity of the leaf extract of the mulberry per bundle and an agaricus extract is granulation which is 50-250mg, it is desirable to take a time to daytime, the ter die of supper, and time before a meal in 1-6 bundles /in the morning. Furthermore, when the total quantity of the leaf extract of the mulberry per 1ml pharmaceutical preparation and an agaricus extract is the liquids and solutions which are 50-250mg, it is desirable to take a time to daytime, the ter die of supper, and time before a meal in 1-3ml /in the morning.

[0017] In addition, since the physic constituent of this invention is a hot water extract obtained from the leaf and agaricus of a mulberry which human beings have taken in from the former, it is nonpoisonous.

[0018] moreover, the health food of this invention -- said mixture which may have been carried out -- said -- it carried out -- the time -- an excipient and an additive -- auxiliary food -- it can consider as gestalten (grain-refining separate packaging, a solid round grain, triangular grain, etc.) or the gestalt which remelted in the water solution and was blended into the drink.

[0019]

[Example] Although the example of preparation and an example are given to below and this invention is explained to it in more detail, this invention is not limited to them.

[0020] example 1 of preparation preparation of the leaf extract of a mulberry -- after having dried the leaf of a mulberry in the shade, carrying out hot air drying at 70-85 degrees C and performing wet sterilization, it dried at 50-70 degrees C for several [ further ] hours. Disintegration of the leaf of the dry mulberry was carried out, and the leaf of the mulberry of 120 meshes was obtained. 50 thru/or distilled water of 500 time weight were added to the leaf "the Hara crude drug" of this mulberry. Subsequently this was heated for 10 minutes in the hot water bath (70 degrees C) for 5 minutes in the ebullition water bath (95 degrees C), and was filtered in quantitative filter paper. This filtrate was condensed under reduced pressure with the concentration machine (product made from Tokyo RIKAKIKAI), and concentration extractives were obtained. Subsequently, this was freeze-dried with the freeze dryer (EYELA FDU-506), and the freeze-drying object was obtained.

[0021] Example 2 of preparation After having dried the preparation agaricus of an agaricus extract in the shade, carrying out hot air drying at 70-85 degrees C and performing wet sterilization, it dried at 50-70 degrees C for several [ further ] hours. Disintegration of the dry agaricus was carried out and the agaricus of 120 meshes was obtained. 50 thru/or distilled water of 500 time weight were added to this agaricus "the Hara crude drug." Subsequently this was heated for 10 minutes in the hot water bath (70 degrees C) for 5 minutes in the ebullition water bath (95 degrees C), and was filtered in quantitative filter paper. This filtrate was condensed under reduced pressure with the concentration machine (product made from Tokyo RIKAKIKAI), and concentration extractives were obtained. Subsequently, this was freeze-dried with the freeze dryer (EYELA FDU-506), and the freeze-drying object was obtained.

[0022] After mixing 100mg [ of leaf extracts of the mulberry obtained in the example 1 of example 1 preparation ], 50mg [ of agaricus extracts obtained in the example 2 of preparation ], 30mg [ of reduction maltose starch syrups ], and dextrin 5mg, and 15mg of glycerine fatty acid esters and carrying out screening in granulation, desiccation, and 16 meshes, according to the conventional method, the physic constituent of this invention of a tablet gestalt (a hexagon-head lock, a round tablet, or triangular lock) was obtained.

[0023] After mixing 100mg [ of leaf extracts of the mulberry obtained in the example 1 of example 2 preparation ], 50mg [ of agaricus extracts obtained in the example 2 of preparation ], 30mg [ of reduction maltose starch syrups ], and dextrin 5mg, and 15mg of glycerine fatty acid esters and carrying out screening in granulation, desiccation, and 16 meshes, according to the conventional method, the health food of this invention of a tablet gestalt (a hexagon-head lock, a round tablet, or triangular lock) was obtained.

[0024] After mixing 100mg [ of leaf extracts of the mulberry obtained in the example 1 of example 3 preparation ], 50mg [ of agaricus extracts obtained in the example 2 of preparation ], and dextrin 38mg, and 12mg of tricalcium phosphate and carrying out screening in granulation, desiccation, and 16-80 meshes, it granulated according to the conventional method and the physic constituent of this invention of a granule gestalt was obtained.

[0025] After mixing 100mg [ of leaf extracts of the mulberry obtained in the example 1 of example 4 preparation ], 50mg [ of agaricus extracts obtained in the example 2 of preparation ], and dextrin 38mg, and 12mg of tricalcium phosphate and carrying out screening in granulation, desiccation, and 16-80 meshes, it granulated according to the conventional method and the health food of this invention of a granule gestalt was obtained.

[0026] The mixture of 50mg of agaricus extracts obtained in 100mg of leaf extracts and the example 2 of preparation of a mulberry which were acquired in the example 1 of example 5 preparation was remelted to 1ml distilled water, and the glass bottle for 30ml with a dropper was filled up, it liquids-and-solutions-sized, and the physic constituent of this invention of a liquids-and-solutions gestalt was obtained.

[0027] The mixture of 50mg of agaricus extracts obtained in 100mg of leaf extracts and the example 2 of preparation of a mulberry which were acquired in the example 1 of example 6 preparation was

remelted to 1ml distilled water, and the glass bottle for 30ml with a dropper was filled up, it liquids-and-solutions-ized, and the health food of this invention of a liquids-and-solutions gestalt was obtained.

[0028] In the trial exam of effectiveness to the diabetes mellitus of the physic constituent of this invention, by adding in a diet, the natural onset diabetes-mellitus mouse (KK-Ay mouse) was medicated with the leaf extract of the mulberry obtained in the example 1 of preparation, the agaricus extracts obtained in the example 2 of preparation, or such mixture, and the improvement effect of the blood sugar level of the leaf extract of a mulberry and/or an agaricus extract was examined. Since this KK-Ay mouse discovers serious obesity and hyperglycemia by 7-8 weeks old, it is the symptoms model animal which was used for research of an elucidation of the onset device of NIDDM which has a diabetic's large majority, and was suitable for screening of an antidiabetic drug especially. The saccharometabolism improvement effect over this NIDDM model mouse is as follows. In addition, the test data carried out statistics processing by the one way analysis of variance, and performed significant difference assay by the multiplex comparison of Tukey.

[0029] 1. Experiment approach 1 The KK-Ay system male mouse of 5 weeks old of breeding conditions of a NIDDM model mouse was purchased, and preliminary breeding was performed. Then, the blood sugar level in blood collecting was measured at the time of hungry, and the mouse was classified into four groups so that the blood sugar level at the time of experiment initiation of each group might become almost uniform. AIN-76 feed as experimental diet -- the basic base -- a control group (A group: six animals), 5% administration group (B group: six animals) of mulberries, and a mulberry -- it experimented by dividing into a 5%+ agaricus 5% administration group (C group: six animals) and an agaricus 5% administration group (D group: six animals). Independent breeding of the mouse was carried out during the experiment period for 78 days under the room temperature of 22\*\*2 degrees C, and light-and-darkness cycle (7:00 - 19:00) conditions of 12 hours, and in the plastics cage, and free intake of food and potable water was carried out.

[0030] 2) In the preparation book experiment of experiment feed, milk casein was used as a source of protein. In the mulberry and/or the agaricus administration group (B, C, and D group), it adjusted by deducting the addition of the mulberry blended into feed, and/or an agaricus extract from the amount of corn starches. The presentation of the feed for an experiment was shown in Table 1.

[0031]

[Table 1]  
(AIN-76 飼料)

群 成分	コントロール	桑 5%	桑 5%+ アガリクス 5%	アガリクス 5%
ミルクカゼイン	20.00	20.00	20.00	20.00
D L-メチオニン	0.30	0.30	0.30	0.30
コーンスターク	15.00	10.00	5.00	10.00
グラニュー糖	50.00	50.00	50.00	50.00
セルロースパウダー	5.00	5.00	5.00	5.00
コーンオイル	5.00	5.00	5.00	5.00
ミネラルMix(AIN-76)	1.00	1.00	1.00	1.00
ビタミンMix(AIN-76)	3.50	3.50	3.50	3.50
重酒石コリン	0.20	0.20	0.20	0.20
桑の葉抽出物	0.00	5.00	5.00	0.00
アガリクス抽出物	0.00	0.00	5.00	5.00
合 計	100.00	100.00	100.00	100.00

[0032] 3) A feed group and the number of animals are shown in a feed group and the animal table 2.

[0033]

[Table 2]  
飼料群・動物数

飼料	項目 糖尿病発症 有無	動物数
A群 AIN-76 飼料	自然発症 糖尿病	6
B群 AIN-76 飼料 桑の葉 5%抽出物	自然発症 糖尿病	6
C群 AIN-76 飼料 桑 5% + アガリクス 5% 抽出物の混合物	自然発症 糖尿病	6
D群 AIN-76 飼料 アガリクス 5%抽出物	自然発症 糖尿病	6

[0034] 4) The carbohydrate tolerance test currently frequently used for the 10th week by the clinical trial after carbohydrate tolerance test feed intake initiation was performed, and glucose tolerance was investigated. The sugar load conditions are as follows. After making a mouse abstain from food for 24 hours, soluble starch was administered orally in 2 g/kg weight. It collected blood from the caudal vein before administration, after [ 30 and 60,120 ] administration, and in 180 minutes, and the blood sugar level was measured by the enzyme electrode method using the small blood sugar measuring instrument guru test (product made from the first science of Kyoto).

[0035] 2. An experimental result experimental result is shown in Table 3 and drawing 1. Table 3 is after feed intake initiation before administration of the soluble starch in the 10th week, after [ 30 and 60,120 ] administration, and as a result of [ of the blood sugar level for 180 minutes ] measurement. Moreover, drawing 1 is a graph which shows aging of the blood sugar level. a mulberry -- a /agaricus coadministration group (C group) -- a mulberry -- it became clear from the independent administration group (B group) and the agaricus independent administration group (D group) to control after [ 30 and 60 ] administration and the blood sugar level for 120 minutes. a mulberry since especially soluble starch is the principal component of many legumes, such as cereals, corms, and legumes, -- the multiplication blood sugar level depressor effect by /agaricus coadministration is considered to be a significant thing to diabetic prevention and a diabetic therapy.

[0036]

[Table 3]

耐糖能試験・血糖値

10週目 (可溶性デンプン負荷量 2 g / kg 体重) (mg/dl)

	0分	30分	60分	120分	180分
A	86.32 ±2.36	429.63 ±10.32	375.10 ±14.56	248.32 ±18.39	110.32 ±12.10
B	85.19 ±3.61	300.60 ±29.00	277.48 ±23.21	178.32 ±18.99	111.00 ±27.78
C	85.68 ±4.73	201.13 ±30.10*	183.60 ±24.32*	150.93 ±18.12	110.20 ±6.19
D	88.61 ±2.19	390.00 ±33.11	301.31 ±25.66	205.14 ±14.37	114.99 ±7.32

\* ; A群(コントロール群)に対する有意差、P<0.05 平均±SD

[0037] The mixture of the leaf extract of a mulberry and an agaricus extract brought about the improvement effect of the outstanding blood sugar level from the case where it takes in independently, respectively the above result. That is, the synergistic effect with the effectiveness which heightens the immunity force by the inhibition effectiveness of the alpha-glucosidase by the active principle considered to be contained in the leaf extract of a mulberry and active principles, such as beta-D-glucan considered to be contained in an agaricus extract, and normalizes work of an insulin became clear, and it became clear that the physic constituent and health food were a safe and ideal constituent very effective in a diabetes-mellitus improvement and.

[0038]

[Effect of the Invention] Though it is effective for the therapy of NIDDM and an everyday meal is taken by this invention, it can take in easily and the physic constituent and health food of a side effect safe also from a field are offered.

---

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-213796

(P2001-213796A)

(43)公開日 平成13年8月7日(2001.8.7)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 35/78

A 2 3 L 1/30

A 6 1 K 35/84

A 6 1 P 3/10

識別記号

F I

テ-マコ-ト(参考)

A 6 1 K 35/78

D 4 B 0 1 8

A 2 3 L 1/30

B 4 C 0 8 8

Z

A 6 1 K 35/84

A

A 6 1 P 3/10

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全6頁)

(21)出願番号

特願2000-18771(P2000-18771)

(22)出願日

平成12年1月27日(2000.1.27)

(71)出願人 591074231

常盤薬品工業株式会社

大阪府大阪市住吉区我孫子東2丁目10番8号

(72)発明者 清水 良雄

大阪府寝屋川市成田東が丘12-21

(72)発明者 松本 聰

三重県名張市桔梗が丘西6-1-30

(74)代理人 100062144

弁理士 青山 葵 (外1名)

F ターム(参考) 4B018 LE01 LE05 MD48 MD82 ME03  
MF01

40088 AA07 AB34 AC05 BA09 CA03  
CA11 MA52 NA14 ZC35

(54)【発明の名称】 桑の葉およびアガリクス抽出混合物を含むインスリン非依存型糖尿病の予防、治療用の医薬組成物および健康食品

(57)【要約】

【課題】 日常の食事を取りながらも簡単に摂取でき、かつ副作用の面からも安全なNIDDMの予防、治療用の医薬組成物ないしは同様の効果を有する健康食品の提供。

【解決手段】 桑の葉から得た抽出物およびアガリクスから得た抽出物の混合物を有効成分として含有させる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物の混合物を有効成分として含有するインスリン非依存型糖尿病の予防用または治療用の医薬組成物。

【請求項2】 桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物の配合比が1:300~300:1(重量比)の範囲である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物の混合物を有効成分として含有するインスリン非依存型糖尿病の予防用または治療用の健康食品。

【請求項4】 桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物の配合比が1:300~300:1(重量比)の範囲である請求項3記載の健康食品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、日常の食事を取りながら毎日簡単に摂取できる、桑の葉抽出物およびアガリクスの抽出物の混合物を含有するインスリン非依存型糖尿病(insulinnon-independent diabetes mellitus:以下「NIDDM」という)の予防、治療用の医薬組成物および健康食品に関する。

## 【0002】

【従来の技術】1994年に厚生省で行われた「糖尿病調査研究事業」の調査によると、我国における糖尿病患者は600万人にのぼり、治療を受けていても糖尿病と疑われる「境界型」の人や潜在的糖尿病などの予備軍を含めると、1000万人~1200万人に達するといわれている。特に、NIDDMは、糖尿病の90%以上を占める。一般に高血糖状態は中年以降で発見され、高血糖状態が何年も続く場合が多く、一般に食事、運動療法が治療の基礎となる。従って、日常の食事を取りながらも摂取できるNIDDMの予防・治療薬が望まれる。

【0003】また、我国では糖尿病治療中の患者の4割強が経口血糖降下薬の投与を受けている。しかしながら、これらの経口血糖降下薬(特にスルホニル尿素剤<SU剤>、ピグアナイド剤、スルホンアミド剤)などは、造血器障害、肝機能障害、胃腸障害などの副作用が多く報告され、医師の指示なしでは服用が難しいのが現状である。従って、長期的な服用を考慮した場合、副作用の面からも安全で安価なNIDDMの予防・治療薬が待望される。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、日常の食事を取りながらも簡単に摂取でき、かつ副作用の面からも安全なNIDDM予防、治療用の医薬組成物ないしは同様の効果を有する健康食品を提供することにある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】アガリクス(Agaricus blazei)は、ブラジル、サンパウロ州ピエダーテ市郊外

で採取されたハラタケ科ハラタケ属のキノコである。近年、欧米および日本の癌研究者によりこのアガリクスの抗癌作用(抗腫瘍活性)が注目され、含有成分である $\beta$ -D-グルカンなどの多糖類により免疫システムの活性化を介して抗癌作用を有することが明らかにされている。また、このアガリクスが糖尿病に対しても血糖降下作用を有することも知られている。

【0006】一方、桑は、クワ科に属する植物である。この桑の葉(Morus alba L.)はショ糖、果糖、ブドウ糖などの糖類、アスパラギン酸、グルタミン酸などのアミノ酸、各種ビタミンおよび亜鉛などの金属類を含有する。また、桑の葉は血糖降下作用を有し、糖尿病を予防する効果があることが知られており、昔から漢方薬として用いられている。

【0007】今回、本発明者らは、桑の葉抽出物とアガリクス抽出物とを混合することにより、意外にも相乗効果が奏され、それぞれ単独で使用するよりも、糖尿病に対してより効果的に作用することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明は、桑の葉抽出物とアガリクス抽出物とを有効成分として含有するNIDDM予防、治療用の医薬組成物を提供するものである。

【0009】また、本発明は、桑の葉抽出物とアガリクス抽出物との混合物を含有してなる健康食品を提供するものである。

## 【0010】

【発明の実施の形態】以下、本発明の医薬組成物および健康食品を説明する。

【0011】本発明の医薬組成物および健康食品は、桑の葉抽出物とアガリクス抽出物との混合物を有効成分として含有する。

【0012】桑の葉抽出物は、乾燥後粉末化した桑の葉(以下、桑の葉「原生薬」という)を、沸騰水浴(95~100°C)中で2~10分間、次いで熱水浴(60~80°C)中で5~20分間加熱して、沪過し、沪液を濃縮する。所望により、濃縮エキスをさらに凍結乾燥することもできる。一方、アガリクス抽出物も上記の桑の葉抽出物と同様の調製方法により、乾燥後粉末化したアガリクス(以下、アガリクス「原生薬」という)から出発して同様の抽出工程で得ることができる。なお、これらの桑の葉抽出物とアガリクス抽出物との混合物は、桑の葉「原生薬」およびアガリクス「原生薬」を混合した後、上記工程により調製することもできる。

【0013】上記で得られた桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物を所望の比率で混合して、混合物を得ることができる。配合比は、相乗効果の観点より重量比でアガリクス抽出物:桑の葉抽出物=1:300~300:1の範囲が好ましい。

【0014】かかる混合物は錠剤化、顆粒化または液剤化して、錠剤分包品、顆粒分包品または液剤とすること

ができる。上記製剤化に際しては、例えば、錠剤化および顆粒化では、所望により、乳糖、デキストリン、デンプン、セルロースなどの慣用的な賦形剤を、液剤化では、所望により安定剤、保存剤などの慣用的な添加剤を使用することができる。別法として、適当な瓶（ガラス、缶、防湿ファイバー紙類）に充填することもできる。

【0015】本発明の医薬組成物に配合される桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物の合計量は、1回服用量当たり30～3000mgの範囲である。

【0016】また、本発明の医薬組成物は、1錠当たりの桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物の合計量が10～250mgである錠剤の場合、3～6錠／回を朝、昼、夕食の1日3回、食前に服用するのが好ましい。また、1包当たりの桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物の合計量が50～250mgである顆粒の場合、1～6包／回を朝、昼、夕食の1日3回、食前に服用するのが好ましい。さらに、1ml製剤当たりの桑の葉抽出物およびアガリクス抽出物の合計量が50～250mgである液剤の場合、1～3ml／回を朝、昼、夕食の1日3回、食前に服用するのが好ましい。

【0017】なお、本発明の医薬組成物は、従来から人類が摂取してきた桑の葉およびアガリクスから得られる熱水抽出物であるので無毒である。

【0018】また、本発明の健康食品は、前記したごとに得られる混合物と前記したごとき賦形剤、添加剤とで補助食品の形態（細粒化分包、固型丸粒、三角粒など）、あるいは水溶液中に再溶解してドリンク中に配合した形態とすることができる。

#### 【0019】

【実施例】以下に、調製例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

#### 【0020】調製例1 桑の葉抽出物の調製

桑の葉を陰干しし、70～85℃にて熱風乾燥し、蒸気滅菌を行なった後、50～70℃にてさらに数時間乾燥した。乾燥した桑の葉を粉末化して120メッシュの桑の葉を得た。この桑の葉「原生薬」に50ないし500倍重量の蒸留水を添加した。これを沸騰水浴（95℃）中で5分間、次いで熱水浴（70℃）中で10分間加熱し、定量用沪紙にて沪過した。この沪液を濃縮機（東京R I K A K I K A I 製）にて減圧下濃縮し、濃縮エキスを得た。次いで、これを凍結乾燥機（E Y E L A F D U - 5 0 6 ）によって凍結乾燥して、凍結乾燥物を得た。

#### 【0021】調製例2 アガリクス抽出物の調製

アガリクスを陰干しし、70～85℃にて熱風乾燥し、蒸気滅菌を行なった後、50～70℃にてさらに数時間乾燥した。乾燥したアガリクスを粉末化して120メッシュのアガリクスを得た。このアガリクス「原生薬」に

50ないし500倍重量の蒸留水を添加した。これを沸騰水浴（95℃）中で5分間、次いで熱水浴（70℃）中で10分間加熱し、定量用沪紙にて沪過した。この沪液を濃縮機（東京R I K A K I K A I 製）にて減圧下濃縮し、濃縮エキスを得た。次いで、これを凍結乾燥機（E Y E L A F D U - 5 0 6 ）によって凍結乾燥して、凍結乾燥物を得た。

#### 【0022】実施例1

調製例1で得られた桑の葉抽出物100mg、調製例2で得られたアガリクス抽出物50mg、還元麦芽糖水飴30mg、デキストリン5mgおよびグリセリン脂肪酸エステル15mgを混合し、造粒、乾燥および16メッシュにて篩過した後、常法に従って錠剤形態（六角錠、丸錠または三角錠）の本発明の医薬組成物を得た。

#### 【0023】実施例2

調製例1で得られた桑の葉抽出物100mg、調製例2で得られたアガリクス抽出物50mg、還元麦芽糖水飴30mg、デキストリン5mgおよびグリセリン脂肪酸エステル15mgを混合し、造粒、乾燥および16メッシュにて篩過した後、常法に従って錠剤形態（六角錠、丸錠または三角錠）の本発明の医薬組成物を得た。

#### 【0024】実施例3

調製例1で得られた桑の葉抽出物100mg、調製例2で得られたアガリクス抽出物50mg、デキストリン38mgおよびリン酸三カルシウム12mgを混合し、造粒、乾燥および16～80メッシュにて篩過した後、常法に従って顆粒化して顆粒剤形態の本発明の医薬組成物を得た。

#### 【0025】実施例4

調製例1で得られた桑の葉抽出物100mg、調製例2で得られたアガリクス抽出物50mg、デキストリン38mgおよびリン酸三カルシウム12mgを混合し、造粒、乾燥および16～80メッシュにて篩過した後、常法に従って顆粒化して顆粒剤形態の本発明の健康食品を得た。

#### 【0026】実施例5

調製例1で得られた桑の葉抽出物100mgおよび調製例2で得られたアガリクス抽出物50mgの混合物を1mlの蒸留水に再溶解し、スポイド付き30ml用ガラス製瓶に充填し、液剤化して液剤形態の本発明の医薬組成物を得た。

#### 【0027】実施例6

調製例1で得られた桑の葉抽出物100mgおよび調製例2で得られたアガリクス抽出物50mgの混合物を1mlの蒸留水に再溶解し、スポイド付き30ml用ガラス製瓶に充填し、液剤化して液剤形態の本発明の健康食品を得た。

#### 【0028】本発明の医薬組成物の糖尿病に対する効果の試験

50 本試験において、食餌中に添加することにより、調製例

1で得られた桑の葉抽出物、調製例2で得られたアガリクス抽出物またはこれらの混合物を自然発症糖尿病マウス（KK-A<sup>y</sup>マウス）に投与して、桑の葉抽出物および／またはアガリクス抽出物の血糖値の改善効果を検討した。このKK-A<sup>y</sup>マウスは、7～8週齢で重度な肥満・高血糖を発現することから、糖尿病患者の大多数を占めるNIDDMの発症機構の解明の研究に用いられ、特に、抗糖尿病薬のスクリーニングに適した病態モデル動物である。かかるNIDDMモデルマウスに対しての糖代謝改善効果は以下の通りである。なお、試験データは、一元配置分散分析により統計処理を実施し、Tukeyの多重比較にて有意差検定を行なった。

## 【0029】1. 実験方法

1) NIDDMモデルマウスの飼育条件  
5週齢のKK-A<sup>y</sup>系雄マウスを購入し、予備飼育を行なった。その後、空腹時採血での血糖値を測定し、各群の実験開始時の血糖値がほぼ均一となるようにマウスを\*  
(AIN-76飼料)

\* 4群に区分けした。実験食としてのAIN-76飼料を基本ベースに、コントロール群（A群：6匹）、桑5%投与群（B群：6匹）、桑5%+アガリクス5%投与群（C群：6匹）およびアガリクス5%投与群（D群：6匹）に分けて実験を実施した。78日間の実験期間中、マウスは室温22±2°C、12時間の明暗サイクル（7:00～19:00）条件下、プラスチックケージ中で単独飼育し、餌と飲料水は自由摂取させた。

## 【0030】2) 実験飼料の調製

10 本実験において、タンパク質源としてミルクカゼインを用いた。桑および／またはアガリクス投与群（B、CおよびD群）においては、飼料中に配合する桑および／またはアガリクス抽出物の添加量をコーンスター量から差し引くことにより調整した。表1に実験用飼料の組成を示した。

## 【0031】

## 【表1】

成分	群	コントロール	桑 5%	桑 5%+アガリクス 5%	アガリクス 5%
ミルクカゼイン		20.00	20.00	20.00	20.00
D L-メチオニン		0.30	0.30	0.30	0.30
コーンスター		15.00	10.00	5.00	10.00
グラニュー糖		50.00	50.00	50.00	50.00
セルロースパウダー		5.00	5.00	5.00	5.00
コーンオイル		5.00	5.00	5.00	5.00
ミネラルMix(AIN-76)		1.00	1.00	1.00	1.00
ビタミンMix(AIN-76)		3.50	3.50	3.50	3.50
重酒石コリン		0.20	0.20	0.20	0.20
桑の葉抽出物		0.00	5.00	5.00	0.00
アガリクス抽出物		0.00	0.00	5.00	5.00
合 計		100.00	100.00	100.00	100.00

## 【0032】3) 飼料群・動物数

表2に、飼料群および動物数を示す。

## ※【0033】

※ 【表2】

7  
飼料群・動物数

8

飼料	項目	動物数
A群 AIN-76 飼料	糖尿病発症 有無	
	自然発症 糖尿病	6
B群 AIN-76 飼料 桑の葉 5%抽出物	自然発症 糖尿病	6
C群 AIN-76 飼料 桑 5% + アガリクス 5% 抽出物の混合物	自然発症 糖尿病	6
D群 AIN-76 飼料 アガリクス 5%抽出物	自然発症 糖尿病	6

## 【0034】4) 糖負荷試験

飼料摂取開始後10週目に、臨床試験で頻繁に使用されている糖負荷試験を行なって耐糖能を調べた。糖負荷条件は以下の通りである。マウスを24時間絶食させた後、可溶性デンプンを2g/kg体重にて経口投与した。投与前および投与後30、60、120および180分に尾静脈より採血し、小型血糖測定器グルテスト((株)京都第一科学製)を用い、酵素電極法によって血糖値を測定した。

## 【0035】2. 実験結果

実験結果を表3および図1に示す。表3は、飼料摂取開始後10週目における可溶性デンプンの投与前および投\*

\* 与後30、60、120および180分の血糖値の測定結果である。また、図1は、血糖値の経時変化を示すグラフである。桑/アガリクス共投与群(C群)は、桑単独投与群(B群)およびアガリクス単独投与群(D群)よりも、投与後30、60および120分の血糖値を抑制することが明らかとなった。特に、可溶性デンプンは、穀類、芋類、豆類などの多くの豆類の主成分であることから、桑/アガリクス共投与による相乗的な血糖値抑制効果は、糖尿病の予防および治療に対して有意義なものと考えられる。

## 【0036】

## 【表3】

## 耐糖能試験・血糖値

10週目(可溶性デンプン負荷量 2 g / kg 体重) (mg/dl)

△	0分	30分	60分	120分	180分
A	86.32 ±2.36	429.63 ±10.32	375.10 ±14.56	248.32 ±18.39	110.32 ±12.10
B	85.19 ±3.61	300.60 ±29.00	277.48 ±23.21	178.32 ±18.99	111.00 ±27.78
C	85.68 ±4.73	201.13 ±30.10*↓	183.60 ±24.32*↓	150.93 ±18.12	110.20 ±6.19
D	88.61 ±2.19	390.00 ±33.11	301.31 ±25.66	205.14 ±14.37	114.99 ±7.32

\* ; A群(コントロール群)に対する有意差、P&lt;0.05

平均±S D

【0037】以上の結果、桑の葉抽出物とアガリクス抽出物との混合物は、各々、単独で摂取した場合より、優れた血糖値の改善効果をもたらした。すなわち、桑の葉抽出物中に含まれていると考えられる有効成分による $\alpha$ -グルコシダーゼの阻害効果と、アガリクス抽出物に含まれていると考えられる $\beta$ -D-グルカンなどの有効成分による免疫力を高めインスリンの働きを正常化する効果との相乗効果が明らかになり、その医薬組成物および健康食品が糖尿病改善に非常に有効で、かつ安全で理想※50

※的な組成物であることが判明した。

## 【0038】

【発明の効果】本発明により、NIDDMの治療に効果的で、日常の食事を取りながらも簡単に摂取でき、かつ副作用の面からも安全な医薬組成物および健康食品が提供される。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】飼料摂取開始後10週目において可溶性デンプンを負荷した際の血糖値の経時変化を示すグラフであ

る。

【図1】

## 可溶性デンプン負荷血糖値

(負荷量 2 g / kg 体重)

